

⑪ 特許出願公開

昭58—126879

④公開 昭和58年(1983)7月28日

発明の数 2

審查請求 未請求

Table 1

7431-4C

(全 14 頁)

⑦發明者岡添孝

三郷市彦川戸 1-170

⑦発明者 熊倉宏一

栃木県下都賀郡大平町川連492

⑦発 明 者 真崎光夫

真崎光夫

千葉市真

千葉市真砂 5-11-6

⑦出 願 人 日本ケミフア株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2

番 3 号

三郷市彦川戸 1-170

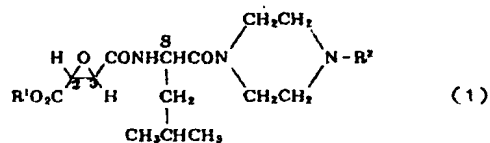
⑭代 理 人 弁理士 井坂實夫

1. 発明の名称






光学活性なピペラジン誘導体ならびに心筋梗
の予防および治療剤

2. 特許請求の範囲

(1) 光学活性なオキシランを有する一般式(1)



て表わされる化合物およびその無毒性塩類。ただし式中の R^1 は水素原子、または 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、 R^2 は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状ま

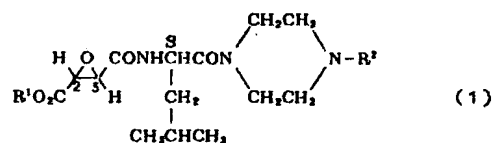
たは分枝状のアルキル基、 $\text{---CH}_2\text{---}$ ,
 $\text{---CH}_2\text{---CH=CH---}$ , ---CH--- , ---  または --- 

を意味し、 n は 0 ないし 3 の整数を意味する。

(2) 光学活性なオキシランの配位が(2R,3R)であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の化合物およびその無毒性塩類。

(3) 光学活性なオキシランの配位が(28.38)であることを特徴とする特許請求の範囲第1項記載の化合物およびその無毒性塩類。

(4) 光学活性なオキシランを有する一般式(1)



で殺される化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞の予防および治療剤。

ただし式中の R¹ は水素原子または 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、R² は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基、 $-\text{CH}_2-\text{C}(\text{OCH}_3)_n$

$-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{CH}-\text{C}_6\text{H}_5$, $-\text{C}_6\text{H}_4-\text{N}$ または

を意味し、 n は 0 ないし 3 の整数を意味する。

(5) 光学活性なオキシランの配位が (2R,3R) であることを特徴とする特許請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞の予防および治療剤。

(6) 光学活性なオキシランの配位が (2S,3S) であることを特徴とする特許請求の範囲第 4 項記載の化合物またはその無毒性塩を有効成分として含有する心筋梗塞の予防および治療剤。

3. 発明の詳細な説明

(発明の技術分野)

本発明は光学活性なピペラジン誘導体に関するものである。

また本発明は光学活性なピペラジン誘導体を製造する方法に関するものである。

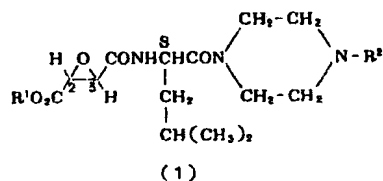
さらに本発明は心筋梗塞を予防または治療するための薬剤に関するものである。

(技術的背景)

とついで本発明を完成した。

(発明の構成、作用および効果)

本発明にかかるピペラジン誘導体は、下記的一般式 (1) で表わされる光学活性なオキシランを有する化合物およびその無毒性塩類である。

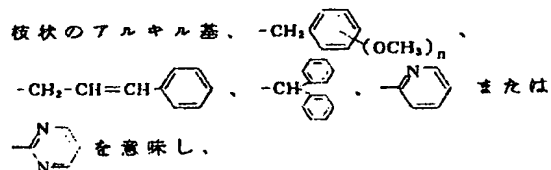


ただし式中の

R^1 は水素原子または 4 個以下の炭素原子を有する

直鎖状または分枝状のアルキル基を意味し、

R^2 は 4 個以下の炭素原子を有する直鎖状または分



n は 0 ないし 3 の整数を意味する。

わが国においては食生活の欧米化および老年人口の増加にともなつて、心筋梗塞症の患者が増加する傾向がみられる。したがつて心筋梗塞症の予防および治療は、国民の健康保持の観点から見てきわめて重要な課題である。

ところが心筋梗塞症の予防および治療は、現代の医学をもつてしてもきわめて困難であつて、心筋梗塞症とともに併発する心不全、不整脈、虚血性心疾患などを緩解する薬剤を投与して心筋梗塞症の予防および治療に供している現状である。したがつて心筋梗塞症の予防および治療のために有効な薬剤の開発には、大きな期待が寄せられている。

(発明の目的)

発明者らは、心筋梗塞症の予防および治療のためにすぐれた薬効を奏する薬剤の探究を継続してきたところ、前記の一般式 (1) によつて表わされる新規化合物を合成し、これらの化合物が心筋梗塞症に対してきわめてすぐれた抑制作用を示すとともに安全性も高いことを発見し、この発見にも

すなわち本発明にかかるピペラジン誘導体は、一般式 (1) で表わされる光学活性なオキシランが (2R,3R) 配位である化合物およびその無毒性塩類である。

さらに本発明にかかるピペラジン誘導体は、一般式 (1) で表わされる光学活性なオキシランが (2S,3S) 配位である化合物およびその無毒性塩類である。

一般式 (1) で表わされる化合物の具体例としては下記のことを挙げることができる。

(2R,3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) ブチル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、
 (2R,3R) - 3 - [(S) - 1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、
 (2R,3R) - 3 - [(S) - 1 - (4 - イソブチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2R,5R) - 3 - [(6) - 1 - { 4 - (4 - メトキシ
シフエニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボ
ニル } - 3 - メチルブチルカルバモイル } オキシ
ラン - 2 - カルボン酸。

(2R,3R) - 3 - [(*) - 1 - { 4 - (3 , 4 - ジ
メトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イル
カルボニル } - 3 - メチルブチルカルバモイル]
オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2R,3R) - 3 - [(*) - 3 - メチル - 1 - (4 -
(2 , 3 , 4 - トリメトキシフェニルメチル) ビ
ペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバモ
イル) オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2P, 3R) - 3 - [(a) - 3 - メチル - 1 - (4 -
(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルメチル) ビ
ペラジン - 1 - イルカルボニル] ブチルカルバモ
イル) オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2R,3R) - 3 - [(a) - 1 - (4 - ペンジルピペ
ラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチ
ルカルパモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2R.3R) - 3 - (8) - 1 - (4 - ジンナミルビ

ベラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブ
チル - カルバモイル) オキシラン - 2 - カルボン

(2R,3R) - 3 - [(a) - 1 - (4 - ジフエニル
チルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 -
チルブチル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カ
ルボン酸、

(2R,3R) - 3 - [(5) - 1 - { 4 - (2 - ビリジ
ル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } - 3 - メ
チルブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カル
ボン酸、

(2R,3R) - 3 - [(S) - 3 - メチル - 1 - { 4 -
(2 - ピリミジニル) ピペラジン - 1 - イルカル
ボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 -
カルボン酸。

(28,38) - 3 - (a) - 3 - メチル - 1 - (4 -
メチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) ブチル
- カルバモイル } オキシラン - 2 - カルボン酸

(2S,3S) - 3 - [(6) - 1 - (4 - エチルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチル

- カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、
(28,38) - 3 - [(a) - 1 - (4 - イソブチルピ
ペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブ
チル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン
酸、

(28,38) - 3 - [(※) - 1 - { 4 - (4 - メトキシ
シブエニルメチル) ピペラジン - 1 - 1ルカルボ
ニル } - 3 - メチルブチルカルバモイル } オキシ
ラン - 2 - カルボン酸、

(2S,3S) - 3 - [(9) - 1 - { 4 - (3 , 4 - ジ
メトキシフェニルメチル) ビペラジン - 1 - イル
カルボニル } - 3 - メチルブチルカルバモイル]
オキシラン - 2 - カルボン酸、

(2S,3S) - 3 - [(4) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2,3,4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸、

(28, 38) - 3 - [(g) - 3 - メチル - 1 - (4 -
(3 , 4 , 5 - トリメトキシフェニルメチル) ピ
ペラジン - 1 - イルカルボニル) ブチルカルバモ

イル) オキシラン - 2 - カルボン酸、

(28.36) - 3 - [(1) - 1 - (4 - ペンジルピペ
ラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブチ
ルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸。

(28.38) - 3 - [(9) - 1 - (4 - シンナミルビ
ペラジシ - 1 - イルカルボニル) - 3 - メチルブ
チル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン
酸、

(28,38) - 3 - [(9) - 1 - (4 - ジフエニルメ
チルピペラジン - 1 - イルカルボニル) - 3 - メ
チルブチル - カルバモイル] オキシラン - 2 - カ
ルボン酸、

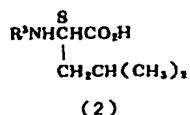
(28, 38) - 3 - [(8) - 1 - { 4 - (2 - ビリジ
ル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } - 3 - メ
チルブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カル
ボン酸、

(28.38) - 3 - [(e) - 3 - メチル - 1 - (4 -
(2 - ピリミジニル) ピペラジン - 1 - イルカル
ボニル) ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 -
カルボン酸。

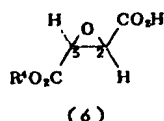
これらの化合物のメチルエステル、エチルエステル、*n*-プロピルエステル、イソプロピルエステル、*n*-ブチルエステル、イソブチルエステル、*sec*-ブチルエステルおよび *tert*-ブチルエステルなども本発明の化合物である。

別の観点に立てば、本発明は前記一般式(1)で表わされる光学活性な化合物の製造方法である。本発明による一般式(1)で表わされる化合物の製造方法は、下記のとおりのものである。

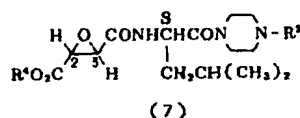
(1) 一般式(1)中の R^1 がアルキル基である場合
一般式(2)



(式中 R^1 は *tert*-ブトキシカルボニル基などアミノ酸のアミノ基の保護基を表わす。)
で表わされる *L*-ロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)

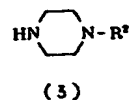


(式中 R^1 は4個以下の炭素原子を有する直鎖状または分枝状のアルキル基を示す。)
で表わされる光学活性なトランス-エポキシコハク酸モノエステル即ち(2*R*,3*R*)-エポキシコハク酸モノエステルまたは(2*S*,3*S*)-エポキシコハク酸モノエステルあるいはそれらの反応性誘導体に反応させて一般式(7)

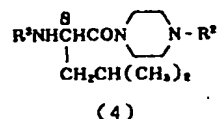


(式中 R^2 および R^1 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされる光学活性なオキサンを有する化合物として得られる。

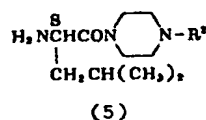
あるいは、一般式(6)で表わされる光学活性なトランス-エポキシコハク酸モノエステルまたは



(式中 R^2 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるアミン誘導体に反応させて一般式(4)

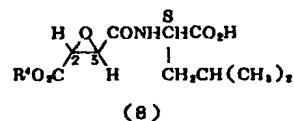


(式中 R^2 および R^1 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされる化合物とした後、通常の方法により保護基を除去することによつて得られる一般式(5)

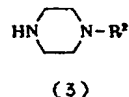


(式中 R^2 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるロイシルピペラジン誘導体をK. MORIら〔Tetrahedron 36巻87頁(1980年)〕の方法に従って合成した一般式(6)

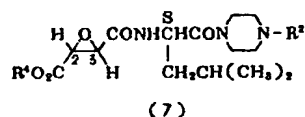
その反応性誘導体をロイシンと反応させて得られる一般式(8)



(式中 R^1 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるエポキシコハク酸ロイシン誘導体またはその反応性誘導体を一般式(3)



(式中 R^2 は前記と同じ意味を示す。)
で表わされるアミン誘導体と反応させて一般式(7)

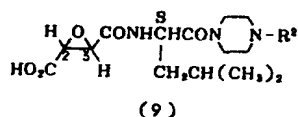


(式中 R^2 および R^1 は前記と同じ意味を示す。)

て表わされる光学活性なオキシランを有する化合物として得られる。

一般式(2)の化合物と一般式(3)の化合物との縮合反応、一般式(5)の化合物と一般式(6)の化合物との縮合反応、および一般式(8)の化合物と一般式(3)の化合物との縮合反応は、通常の酸クロライド法あるいは、公知の縮合剤たとえばN-ヒドロキシコハク酸イミドとN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドの共存下、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン等の有機溶媒中室温でおこなわれる。

(ロ) 一般式(1)のR¹が水素原子である一般式(9)



(式中R¹は前記と同じ意味を示す。)

て表わされる化合物は、一般式(7)で表わされる化合物のエステル基を加水分解せしめることによつて得られる。

20~200mg/kgを投与した場合、無投与の場合に比較して明白な便塞抑制効果がみられる。

また、本発明の化合物はマウスにおける急性毒性試験により、生体に対して安全性の高い物質であることがわかる。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無毒性塩の投与量は、化合物の種類および心筋梗塞症の症状の程度によつて異なるが、通常は1日約10mg~1gを患者に投与すればよい。

一般式(1)で表わされる化合物およびその塩は、これを心筋梗塞症治療剤として用いる場合、通常は製剤的担体と共に製剤組成物の形態とされる。担体としては、使用形態に応じた薬剤を調製するのに通常使用される増量剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤が用いられる。

投与形態としては、注射剤、散剤、カプセル剤、錠剤、錠剤などいずれの形態でも可能である。

錠剤の形態として用いるに際しては担体として、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖液、デンプン、炭酸カルシウム、結晶セルロース、ケ

このようにして得られたジペラジン誘導体は、所望により通常の方法でナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、さらには、トリアルキルアミン、ジベンジルアミン、N-低級アルキルピペリジン、α-フェネチルアミン、1-(1-ナフチル)エチルアミン、N-ベンジル-β-フェネチルアミンなどの無毒性塩、あるいは塩酸、臭化水素酸、ギ酸、酪酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸などとの無毒性塩とすることができる。

さらに他の観点からみれば、本発明は一般式(1)によつて表わされる化合物あるいはその無毒性塩類を有効成分とする心筋梗塞症の予防および治療剤である。

本発明における一般式(1)の化合物およびその無毒性塩が心筋梗塞症治療剤として有用であることは実験的心筋梗塞モデルに対して、優れた予防ならびに治療効果を有することによつて示される。すなわちウサギあるいはイヌの実験的心筋梗塞症に対して1~400mg/kgを投与した場合に著しい予防ならびに治療効果を示す。たとえばウサギに

イ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロピノール、ブドウ糖、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、リン酸カリウム等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、ステアリン酸塩、ホウ酸末、固体ポリエチレングリコール等の滑沢剤等この分野で広く用いられているものを使用することができる。更に必要に応じて糖衣状、ゼラチン被包錠、フィルムコーティング錠等にもできる。

注射剤として調製される場合には、希釈剤として、例えば水、エチルアルコール、プロピレングリコール、ポリオキシエチレンソルビット、ソルビタンエステル等をあげることができる。この際、等張性の溶液を調製するのに十分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを含有させてもよく、また、通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤等を必要に応じて含有させてもよい。

(実施例)

本発明における一般式(1)の化合物の製造方法およびその無毒性塩が心筋梗塞モデルに対して優れた予防ならびに治療効果を示し、安全性が高いことを示す試験例を挙げて本発明を具体的に説明する。ただし下記の実施例および試験例は、本発明を制限しようとするものではない。

実施例1

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(24.9g)とN-ヒドロキシコハク酸イミド(11.5g)の酢酸エチル(250ml)混合液に、氷冷下N,N-ジシクロヘキシルカルボジイミド(20.6g)の酢酸エチル(100ml)溶液を滴下し、室温にて4時間攪拌した。再び氷冷下1-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン(26.6g)の酢酸エチル(100ml)溶液を滴下注入して室温で一晩攪拌した。反応混合物を氷冷した後、不溶成分を分別し、母液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後、減圧下にろ膜留去して、粗反応混合物を粘稠な油状

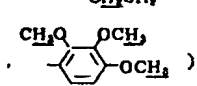
酢酸エチル(1000ml)に氷冷下塩化水素を導入、飽和させ、上記で得た(α)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸tert-ブチル(46.5g)の酢酸エチル(250ml)溶液を加えて、室温にて2時間攪拌した。減圧下、酢酸エチル及び過剰の塩化水素ガスを留去し、残渣に水を加え、重曹水でアルカリ性とした後クロロホルムで抽出し、クロロホルム層を飽和食塩水で洗浄し、芒硝で乾燥後減圧下にろ膜留去して、1-L-ロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジンを黄色の粘稠な油状物質として34.9g(収率95%)を得た。

NMR(CDC_l₂) δ:

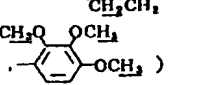
0.93	(6H, d, J=7.5Hz, (CH ₃) ₂ CH-)
1.35	(2H, m, -CH ₂ CH-)
1.90	(1H, m, -CH ₂ CH-)
2.43	(4H, m, -CON- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ -N-)

物質として得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒:クロロホルム:メタノール=50:1)し、(α)-3-メチル-1-[4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸tert-ブチルを無色の粘稠な油状物質として46.9g(収率98%)を得た。

NMR(CDC_l₂) δ:

0.92	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.13~1.84	(12H, m, (CH ₃) ₂ C-, -CH ₂ CH-)
2.30~2.60	(4H, m, -CON- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ -N-)
3.24~3.68	(6H, m, -CON- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ -N-CH ₂ -)
3.84	(9H, m, )
4.56	(1H, m, N-CHCO-)
5.24	(1H, m, -CONH-)
6.56	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
6.90	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

3.30~3.70 (6H, m, -CON- $\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$ -NCH₂-)

3.84 (9H, s, )

3.93~4.23 (3H, m, H₂NCH₂-)

6.57 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)

6.93 (1H, d, J=9Hz, 芳香族プロトン)

(2R,3R)-エポキシコハク酸ジエチル(18.8g)のエタノール(100ml)溶液に氷冷攪拌下に水酸化カリウム(5.6g)のエタノール(100ml)溶液を滴下した。一夜攪拌した後、氷冷し、沈殿を採取し、冷エタノール、エーテルで洗浄した後減圧乾燥し、(2R,3R)-エポキシコハク酸モノエチルカリウム塩を16.0g(収率81%)を得た。

[α]_D = -86.4° (C=1, H₂O)

(2R,3R)-エポキシコハク酸モノエチルカリウム塩(15.0g)を飽和食塩水(75ml)に氷冷下攪拌溶解し、濃塩酸(7.6ml)を加え、酢酸エチル(100ml)で抽出し、飽和食塩水で洗浄し

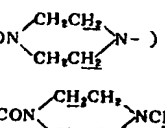
特開昭58-126879(7)

た後、硫酸マグネシウムを乗せたグラスフィルターを通して、N-ヒドロキシコハク酸イミド(8.7g)をあらかじめ仕込んだ反応容器に逐次注入した。氷冷撹拌下、15℃以下でN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(15.6g)の酢酸エチル(60ml)溶液を滴下し、室温で2時間撹拌後、1-L-ロイシル-4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン(28.7g)の酢酸エチル(60ml)溶液を滴下し、1夜室温で撹拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を分別し、母液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、母液を減圧留去して黄色粘濁な油状物質を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒：クロロホルム：メタノール=50:1)し、(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを無色の粘濁な油状物質として29.6g(収率75%)を得た。

チル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(14.0g)のエーテル(50ml)溶液に1N硫酸(26.8ml)を加えて撹拌した後水層を分取し、減圧留去して、(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}硫酸塩を白色粉末として15.0g(収率98%)を得た。

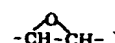
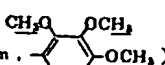
IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 1645, 895

NMR (DMSO- d_6 +D $_2$ O) δ :

0.90	(6H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}-$)
1.22	(3H, t, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1.3~1.75	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-$)
2.6~3.0	(4H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$)
3.2~3.9	(17H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_2-$, )

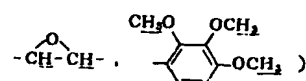
IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1685, 1630, 900

NMR (CDCl $_3$) δ :

0.93	(6H, m, $(\text{CH}_2)_3\text{CH}-$)
1.15~1.76	(6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-, -\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
2.59	(4H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{N}-$)
3.20~3.70	(8H, m, $-\text{CON}-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{NCH}_2-$, )
3.76	(9H, m, )
4.10	(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
4.76	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
6.40	(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
6.73	(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
6.84	(1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)
[α] $_D=-5.19^\circ$ (C=10 エタノール)	

実施例 2

実施例 1 で得た (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}硫酸塩を白色粉末として15.0g(収率98%)を得た。



4.07	(2H, q, $J=7\text{Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
4.62	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
6.62	(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
6.92	(1H, d, $J=8\text{Hz}$, 芳香族プロトン)
8.52	(1H, d, $J=7\text{Hz}$, $-\text{NHCO}-$)
[α] $_D=-4.20^\circ$ (C=10 1NH $_4$ SO $_4$)	

実施例 3

(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(14.0g)のエタノール(100ml)溶液に氷冷下0.48N-水酸化ナトリウム-エタノール溶液(55.9ml)を加えて室温で2.5時間撹拌した。減圧下エタノールを留去し、水を加えて不溶成分を分別し、母液を減圧下濃縮乾燥して、(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル^{1/2}硫酸塩を白色粉末として15.0g(収率98%)を得た。

トキシフエニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル) ブチルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として13.5 g (収率98%) 得た。

I R (KBr) cm^{-1} : 1620, 900

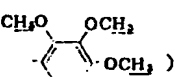
N M R (DMSO- d_6) δ :

0.90 (6H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}-$)

1.30~1.70 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-$)

2.35 (4H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-$)

3.00~3.70 (8H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-\text{CH}_2-$,
 $-\text{CH}-\text{CH}-$)

3.76 (9H, m, )

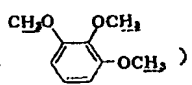
4.70 (1H, m, $-\text{NHCH}-\text{CO}-$)

6.64 (1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

6.88 (1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

8.08 (1H, d, $-\text{NHCO}-$)

2.50~2.90 (4H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-$)

3.30~3.90 (17H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{NCH}_2-$,
 $-\text{CH}-\text{CH}-$, )

4.16 (2H, q, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

4.72 (1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)

6.76 (1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

7.05 (1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)

8.72 (1H, d, J=8Hz, $-\text{NHCHCO}-$)

$[\alpha]_D = -37.6^\circ$ (C=0.99, H_2O)

元素分析 $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_{12}$ として

理論値(%) : C: 54.98 H: 6.76 N: 6.87

実験値(%) : C: 54.80 H: 6.87 N: 6.89

実施例5

(2S,3R) - エポキシコハク酸ジエチル (60.9g) のエタノール (35 ml) 溶液に氷冷攪拌下に水酸化カリウム (1.82g) のエタノール (3.5 ml)

$[\alpha]_D = -43.8^\circ$ (C=1, H_2O)

実施例4

(2R,3R) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2,3,4 - トリメトキシフエニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル) ブチルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸エチル (104g) のアセトン (6 ml) 溶液にシュウ酸・2水和物 (0.25g) のアセトン (2 ml) 溶液を加え析出する結晶を回収し、乾燥すると (2R,3R) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - (4 - (2,3,4 - トリメトキシフエニルメチル) ピペラジン-1-イルカルボニル) ブチルカルバモイル) オキシラン-2-カルボン酸エチルシュウ酸塩を無色結晶として0.99g (収率81%) 得た。

m.p. 132~133° (分解)

I R (KBr) cm^{-1} : 1750, 1640, 900

N M R (DMSO- d_6 + D_2O) δ :

0.87 (6H, m, $(\text{CH}_2)_4\text{CH}-$)

1.22 (3H, t, J=7Hz, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)

1.30~1.70 (3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}-$)

溶液を滴下した。一夜攪拌した後、氷冷し、沈殿を回収し、冷エタノール、エーテルで洗浄した後、減圧乾燥し、(2R,3R) - エポキシコハク酸モノエチルカリウム塩を4.55g (収率71%) 得た。

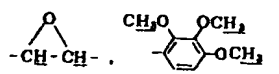
$[\alpha]_D^{25} = +83.2^\circ$ (C=1, H_2O)

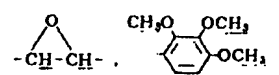
(2R,3R) - エポキシコハク酸モノエチルカリウム塩 (4.22g) を飽和食塩水 (21 ml) に氷冷下攪拌溶解し、濃塩酸 (2.14 ml) を加え、酢酸エチル (28 ml) で抽出し、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムを乗せたガラスフィルターを通して、N-ヒドロキシコハク酸イミド (2.45g) をあらかじめ仕込んだ反応容器に過剰注入した。氷冷攪拌下、15℃以下でN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド (4.39g) の酢酸エチル (17 ml) 溶液を滴下し、室温で2時間攪拌後、1-ヒドロキシ-4-(2,3,4-トリメトキシフエニルメチル) ピペラジン (8.07g) の酢酸エチル (17 ml) 溶液を滴下し、一夜室温で攪拌した。反応液を再び氷冷し、析出物を回収し、母液を重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マ

グネシウムで乾燥後溶媒を減圧留去して、黄色粘稠な油状物質を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製（展開溶媒：クロロホルム：メタノール＝50：1）し、(28, 39) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチルを無色の粘稠な油状物質として7.40 g（収率67%）得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1755, 1685, 1630, 900

NMR (DMSO- d_6) δ :

0.90	(6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ -)
1.08~1.80	(6H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
2.38	(4H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-$)
3.20~4.00	(17H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{NCH}_2-$, )
4.22	(2H, q, $J=7.5\text{ Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)

0.88	(6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ -)
1.24	(3H, t, $J=7\text{ Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)
1.3~1.75	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)
2.6~3.0	(4H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-$)
3.2~3.9	(17H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{NCH}_2-$, )
4.24	(2H, q, $J=7\text{ Hz}$, $-\text{CO}_2\text{CH}_2-$)
4.84	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
6.92	(1H, d, $J=9\text{ Hz}$, 芳香族プロトン)
7.22	(1H, d, $J=9\text{ Hz}$, 芳香族プロトン)
8.84	(1H, d, $J=8\text{ Hz}$, $-\text{NHCO}-$)
[α] $_D^{25}=+47.5^\circ$ (C=1.0 H $_2$ O)	

実施例 7

(28, 39) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (1.04 g)

4.84	(1H, m, $-\text{NHCHCO}-$)
6.78	(1H, d, $J=8\text{ Hz}$, 芳香族プロトン)
7.03	(1H, d, $J=8\text{ Hz}$, 芳香族プロトン)
8.72	(1H, d, $J=8\text{ Hz}$, $-\text{NHCO}-$)

[α] $_D^{25}=+48.2^\circ$ (C=1.0 エタノール)

実施例 6

実施例 5 で得た (28, 39) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル (3.20 g) のエーテル (11 ml) 溶液に 1 N 硫酸 (6.13 ml) を加えて攪拌した後水層を分取し、減圧留去して、(28, 39) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸エチル $1/2$ 硫酸塩を白色粉末として3.32 g（収率95%）得た。

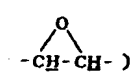
IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 1645, 895

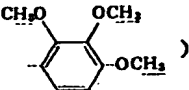
NMR (DMSO- d_6 + D_2O) δ :

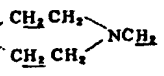
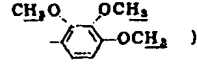
のエタノール (7.5 ml) 溶液に氷冷下 0.48 N - 水酸化ナトリウム - エタノール溶液 (4.15 ml) を加えて、室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下エタノールを留去し、水を加えて不溶成分を分別し、母液を減圧下濃縮乾固して (28, 39) - 3 - [(s) - 3 - メチル - 1 - { 4 - (2, 3, 4 - トリメトキシフェニルメチル) ピペラジン - 1 - イルカルボニル } ブチルカルバモイル] オキシラン - 2 - カルボン酸ナトリウムを淡黄色粉末として1.00 g（収率97%）得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1625, 895

NMR (DMSO- d_6) δ :

0.86	(6H, m, $(\text{CH}_2)_2\text{CH}$ -)
1.20~1.70	(3H, m, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)
2.34	(4H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-$)
3.00~3.60	(8H, m, $-\text{CON}-\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_2 \\ \text{CH}_2\text{CH}_2 \end{array}-\text{N}-\text{CH}_2-$, )

3.70~3.85	(9H, m, )
4.75	(1H, m, -NHCH-CO-)
6.72	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
6.96	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
8.12	(1H, d, -NHCO-)
[α] _D = +29.5° (C=0.99 H ₂ O)	

3.30~3.90	(17H, m, -CON<  >NCH2-, )
4.20	(2H, q, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)
4.80	(1H, m, -NHCHCO-)
6.81	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
7.10	(1H, d, J=8Hz, 芳香族プロトン)
8.72	(1H, d, J=8Hz, -NHCHCO-)
[α] _D ¹⁵ = +46.2° (C=1.01, H ₂ O)	

元素分析 C₂₃H₃₁N₃O₁₂として

理論値(%) : C: 54.98 H: 6.76 N: 6.87

実験値(%) : C: 54.87 H: 6.69 N: 6.76

実施例 9

tert-ブトキシカルボニル-L-ロイシン・1水和物(12.5g)及びN-ヒドロキシコハク酸イミド(5.76g)の酢酸エチル(150ml)溶液に氷冷下N, N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド(10.3g)の酢酸エチル(40ml)溶液を

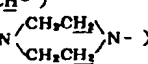
実施例 8

(2S,3S)-3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル(1.04g)のアセトン(6ml)溶液にシウウ酸・2水和物(0.25g)のアセトン(2ml)溶液を加え、析出する結晶をろ取し、乾燥すると、(2S,3S)-3-[(a)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル シウウ酸塩を無色結晶として10.3g(収率84%)得た。

mp. 132.5~133.5℃(分解)

I R 1755, 1640, 900

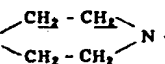
NMR (DMSO-d₆+D₂O) δ :

0.88	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.24	(3H, t, J=7Hz, -CO ₂ CH ₂ CH ₃)
1.30~1.70	(3H, m, CH ₂ CH-)
2.50~2.90	(4H, m, -CON<  >N-)

滴下し、室温にて3時間攪拌した。再び氷冷し、1-(2-ピリミジニル)ピペラジン(8.21g)を加えて、室温にて一晩攪拌した。析出物をろ別し、母液を重曹水、飽和食塩水の順に洗浄し、芒硝で乾燥後、溶媒を減圧下留去して粗反応混合物を得た。このものをシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製(展開溶媒: 塩化メチレン: メタノール=10:1)して(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸 tert-ブチルを13.4g(収率71.0%)得た。

I R (neat) cm⁻¹ : 1710, 1630, 1590, 800

NMR (CDCl₃) δ :

1.00	(6H, m, (CH ₃) ₂ CH-)
1.5	(9H, s, (CH ₃) ₃ C-)
1.4~1.8	(3H, m, -CH ₂ -CH-)
4.0	(8H, m, -CON<  >N-)
4.84~5.47	(2H, br, -CONH-, -NH-CH-CO-)
6.8, 8.68	(3H, m, 芳香族プロトン)

氷冷下酢酸エチル(200 ml)に塩化水素ガスを導入、飽和させ、上記で得た(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバミン酸tert-ブチル(13.3 g)を少しずつ加えて30分間攪拌した。減圧下溶媒及び塩化水素を留去して得られた白色粉末に200 mlの水を加えて溶解させ、酢酸エチルで洗浄の後重曹水を加えて、pH 8とし食塩を加えて酢酸エチルで100 mlずつ3回抽出し、芒硝で乾燥後減圧下溶媒留去して1-L-ロイシル-4-(2-ピリミジニル)ピペラジンを9.76 g(収率定量的)得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 2960~2940, 1630, 1590, 800

NMR (CDCl₃) δ :

0.99 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.4 (3H, m, -CH₂-CH-)
 1.70 (2H, m, NH₂-)
 3.92 (9H, m, -CON-
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 - \text{CH}_2 \end{array}$ N-)

4.19 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 4.94 (1H, m, -NHCHCO-)
 6.45 (1H, m, 芳香族プロトン)
 6.77 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)
 8.20 (2H, m, 芳香族プロトン)

$[\alpha]_D - 52^\circ$ (C=1.0, CHCl₃)

実施例 10

(2R,3R)-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを実施例3と同様に水酸化ナトリウムにより加水分解して、(2R,3R)-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1680~1600, 1590, 900

NMR (DMSO-d₆)

0.90 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.51 (3H, m, -CH₂CH-)

-NH-CH-CO-)

6.75~8.59 (3H, m, 芳香族プロトン)

(2R,3R)-エポキシコハク酸モノエチルと、1-L-ロイシル-4-(2-ピリミジニル)ピペラジンより実施例1と同様にして、(2R,3R)-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR (CDCl₃) δ :

0.84~1.04 (6H, m, (CH₃)₂CH-)
 1.28 (3H, t, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)
 1.36~1.72 (3H, m, -CH₂CH-)
 3.40~3.96 (10H, m, -N-
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array}$ N-
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH} \end{array}$)

3.04~4.12 (10H, m, -CON-
 $\begin{array}{c} \text{CH}_2 \text{CH}_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH}_2 \text{CH}_2 \end{array}$ N-
 $\begin{array}{c} \text{O} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{CH} - \text{CH} \end{array}$)

4.83 (1H, m, -NHCHCO-)
 6.67 (1H, m, 芳香族プロトン)
 8.40 (3H, m, 芳香族プロトン, -NHCO-)

$[\alpha]_D - 44^\circ$ (C=1.0, H₂O)

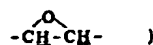
実施例 11

(2S,3S)-エポキシコハク酸モノエチルと、1-L-ロイシル-4-(2-ピリミジニル)ピペラジンより実施例5と同様にして(2S,3S)-3-[(a)-3-メチル-1-[4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル]ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチルを得た。

IR (KBr) cm^{-1} : 1745, 1630, 1583, 900, 800

NMR (CDCl₃) δ :

0.84~1.04 (6H, m, (CH₃)₂CH-)

1.28 (3H, t, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)1.36~1.72 (3H, m, -CH₂CH-)3.40~3.96 (10H, m, -N<CH₂CH₂>N-)4.19 (2H, q, J=7Hz, -CO₂CH₂CH₃)

4.94 (1H, m, -NHCHCO-)

6.45 (1H, m, 芳香族プロトン)

6.95 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)

8.20 (2H, m, 芳香族プロトン)

(α)_D+7.8° (C=1.0, CHCl₃)

実施例 12

(2S, 3S)-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(2-ピリジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エテルを実施例7と同様に水酸化ナトリウムにより加水分解して、(2S, 3S)-3-[(S)-3-メチル-1-{4-(2-ピリジニル)ビペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバ

7mm下部)を結紮した。24時間後に心臓を摘出し、小尖部から結紮部までの心筋を2mm厚のスライスにした後フォスホオリラーゼ反応による梗塞例果の染め分けを行ない壊死部の面積を算出した。薬物は、結紮5分前(T/2mg/kg, i.v.)、結紮直後から1時間後まで(T/4mg/kg/hr, 点滴)、結紮2時間後(T/8mg/kg, i.v.)および結紮3時間後(T/8mg/kg, i.v.)に投与した。投与薬物は生理食塩水溶液として用いた。対照群には、生理食塩水のみを投与した。(Tは全投与量)

その結果、表1に示すように、薬物無投与のコントロール群は14.1%の壊死率を示すのに対して、本発明の薬剤投与群においては9.8~11.3%の壊死率と著明な壊死抑制効果が認められた。

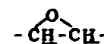
試験例 2

急性毒性試験

体重20~28gのddN系雄性マウスを用いた。薬物は尾静脈より投与した。

その結果、表1に示すように本発明の薬剤は安全性が高いことが確認された。

モイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウムを得た。

IR (KBr) cm⁻¹: 1680~1600, 1580, 890NMR (DMSO-d₆)0.91 (6H, m, (CH₂)₂CH-)1.51 (3H, m, -CH₂CH-)3.05~4.06 (10H, m, -CON<CH₂CH₂>N-)

4.86 (1H, m, -NHCHCO-)

6.69 (1H, m, 芳香族プロトン)

8.29 (1H, d, J=8Hz, -NHCO-)

8.41 (2H, m, 芳香族プロトン)

(α)_D+3.8° (C=1.0, H₂O)

試験例 1

実験的心筋梗塞症に対する作用

体重2kg前後の白色雄性ウサギをペントバルビタールナトリウム(35mg/kg, i.v.)で麻酔後、人工呼吸下に開胸して左前下行枝(起始部から約

表 1

化合物	投与量 T (mg/kg i.v.)	例数	壊死率 (mean±S.E.%)	抑制 率(%)	LD ₅₀ マウス (mg/kg i.v.)
薬物無投与の コントロール群	—	8	14.1±1.0	—	—
1	40	8	10.0±1.0	29.1	374
2	200	8	9.8±0.9	30.5	MLD>1125
3	40	8	11.3±1.2	19.9	345
4	200	8	10.7±0.9	24.1	MLD>1125
5	200	8	11.1±0.7	23.0	MLD>1125
6	200	8	10.7±0.4	26.0	MLD>1125
薬物無投与の コントロール群	—	20	14.6±1.0	—	—
塩酸プロプラノ ロール (B) (インデラル注)	1	8	13.7±1.1	6.2	28
	2	7	11.2±1.0	23.3	
	4	8	10.7±1.1	26.7	
塩酸ベラパミル (生理食塩水に 溶解)	2	10	11.0±1.3	24.7	15

但し、化合物1 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩

化合物2 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

化合物3 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩

化合物4 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリ

ル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム	50mg
乳 糖	100mg
結晶セルロース	50mg
ステアリン酸マグネシウム	1mg
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	15mg
ヒドロキシプロピルセルロース	4mg

本発明において有効成分として用いられる他の化合物も同処方によりフィルムコーティング錠とすることが可能である。

実施例14 製剤例(顆粒)

顆粒1g中下記成分を含有する。

(2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩	200mg
乳 糖	500mg
トウモロコシデンプン	300mg

本発明において有効成分として用いられる他の

メトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

化合物5 (2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

化合物6 (2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム

実施例13 製剤例(錠剤)

1錠(220mg)中下記成分を含有するフィルムコーティング錠とする。

(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩

化合物も同処方により顆粒とすることが可能である。

実施例15 製剤例(注射剤)

1) ^{1.アンプル} ~~新剤1g~~ 中下記成分を含有する。

(2R,3R)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2,3,4-トリメトキシフェニルメチル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸エチル $\frac{1}{2}$ 硫酸塩 20mg

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

ロ) 1アンプル中下記成分を含有する。

(2S,3S)-3-[(s)-3-メチル-1-{4-(2-ピリミジニル)ピペラジン-1-イルカルボニル}ブチルカルバモイル]オキシラン-2-カルボン酸ナトリウム 100mg

リン酸-水素カリウム緩衝液(0.4M溶液) 1ml

上記成分に無菌蒸留水を10mlとなるように加える。

本発明において有効成分として用いられる他の

化合物も同趣方により注射剤とすることが可能である。

特願昭58-126879 (14)

出 願 人 日 本 ケ ミ フ ア 株 式 会 社
代 理 人 弁 理 士 井 坂 實 夫